

Aus dem Physiologisch-Pharmakologischen Laboratorium
des Reichsgesundheitsamtes

(Leiter: Herr Geheimrat Professor Dr. med. et Dr. phil. h. c. E. Rost)

Beitrag zur Pharmakologie der anorganischen Rhodanide

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung

der Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Ernst-Günter Jahr

appr. Arzt aus Grünberg in Schlesien

Tag der Promotion am 2. März 1933

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Herr Professor Dr. med. *Gocht*

Referent: Herr Professor Dr. med. *Heubner*

Einleitung.

Die auffällige Stellung des Rhodanions an dem einen Ende der Hofmeisterschen Anionenreihe hat die Wertung des pharmakologischen Verhaltens anorganischer Rhodanide am intakten Tier im Sinne einer unspezifischen Anionenwirkung nahegelegt (Pauli u. Fröhlich 1). Noch in jüngster Zeit hat Eichler (2) in einem Beitrag zur Pharmakologie der Hofmeisterschen Reihe an einem umfangreichen Tiermaterial (*Rana temp.*) die Wirkung des Rhodan- und des Jodions einer vergleichenden Prüfung unterzogen.

In der 1912 aus dem Physiologisch-Pharmakologischen Laboratorium des Reichsgesundheitsamtes erschienenen Arbeit von Fr. Franz (3), die der praktischen Frage dienen sollte, ob die Rhodanide akute Giftwirkungen vor allem auch im Sinne der Blausäurewirkung entfalten, und demnach als Gifte im Sinne der Vorschriften über den Handel mit Giften zu werten seien, wurden auf Grund zahlreicher Versuche an verschiedenen Tierarten und unter Berücksichtigung der bis dahin vorliegenden Literatur die Wirkungen verschiedener untersuchter anorganischer Rhodanide (KSCN , NaSCN und NH_4SCN) im wesentlichen im Sinne einer Salzwirkung zu deuten versucht, und von dem sich aus verschiedenen Komponenten zusammensetzenden Wirkungsbild (unter anderem spastische Erscheinungen, Diarrhöe) die lokale Schädigung des Magens (bei Kanin-

¹ Pauli, W. u. A. Fröhlich: Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. Abt. III. **115**, 431 (1906).

² Eichler, O.: Arch. f. exper. Path. **154**, 59 (1930).

³ Franz, Fr.: Arb. Reichsgesdh.amt **38**, H. 4, 435 (1912).

chen) als für den tödlichen Ausgang besonders bedeutsam, in den Vordergrund gestellt. Die damals mit zu erörternde Frage, ob es sich beim Wirkungsbild der Rhodanide um eine Cyanwirkung handle, konnte mit Bestimmtheit verneint werden. Das wurde neuerdings von Taubmann u. Heilborn¹ bestätigt, die bei ihren Versuchstieren nach Verabreichung tödlicher Natriumrhodanidmengen in einzelnen Organen als auch im gesamten Tier mit der sehr empfindlichen Methode von Brunswick u. Neureiter² nie Cyan mikrochemisch nachweisen konnten.

Im Hinblick darauf, daß für die pharmakologische Prüfung der Wirkung des Rhodans ausnahmslos ionisierte Rhodanverbindungen Verwendung fanden, wurde 1925 von Kaufmann³ eine vergleichsweise Prüfung organischer Rhodanide mit fester Schwefel-Kohlenstoffbindung angeregt. Eine größere Anzahl organischer Rhodanide ist inzwischen von Taubmann⁴ (unter Riesser im Pharmakologischen Institut in Breslau) untersucht und im Anschluß daran von Taubmann u. Heilborn¹ auf Grund von an Kaninchen angestellten Versuchen mit Natriumrhodanid gefolgert worden, daß dem Rhodanion eine spezifische, vor allem muskuläre Wirkung zukommt.

Da es wünschenswert erschien, zur Frage der pharmakologischen Wirksamkeit der anorganischen Rhodanide und damit zu der von Fr. Franz⁵ (s. S. 429) aufgestellten Behauptung Stellung zu nehmen, habe ich auf Anregung von Herrn Geheimrat Rost unter dessen und Herrn Dr. Kärbers Leitung im Physiologisch-Pharmakologischen Laboratorium des Reichsgesundheitsamtes vorliegende Arbeit durchgeführt.

Eine zusammenfassende Darstellung der Wirkungen der anorganischen Rhodanide ist von Reid Hunt⁶ an Hand der bis zum Jahre 1922 vorliegenden Literatur gegeben worden, wobei insbesondere auf die Befunde von Paschkis⁷, Podcobaew⁸, Edinger u. Treupel⁹, Albert¹⁰, Pollack¹¹ und De Souza¹² hinzuweisen ist, die im wesentlichen durch die Versuche von Fr. Franz⁵ ihre Bestätigung fanden.

¹ Taubmann, G. u. R. Heilborn: Arch. f. exper. Path. **152**, 250 (1930).

² Brunswick u. Neureiter: Wien. klin. Wschr. **1922**, 623.

³ Kaufmann, H. P.: Arch. Pharmaz. **263**, 675 (1925).

⁴ Taubmann, G.: Arch. f. exper. Path. **150**, 257 (1930).

⁵ Franz, Fr.: a. a. O.

⁶ Reid Hunt: Heffters Handb. d. Pharmakol. **1**, 817 (1922).

⁷ Paschkis, H.: Wien. med. Jb. **1885**, 530.

⁸ Podcobaew: Virchows Arch. **33**, 505 (1865).

⁹ Edinger, A. u. G. Treupel: Münch. med. Wschr. **1900**, 717, 767 und **1901**, 1515.

¹⁰ Albert, H. L.: Lancet **2**, 494 (1898).

¹¹ Pollack: Z. Biochem. **2**, 429 (1902).

¹² De Souza: J. of Physiol. **35**, 332 (1906/1907).

Fr. Franz¹ beschreibt bei Kaninchen nach Einverleibung von 0,5 bis 0,91 g pro Kilogramm KSCN per os tetanische Krämpfe, Opisthotonus und letalen Ausgang sowie Verätzungen und Blutungen der Magenschleimhaut. Meerschweinchen, denen er Dosen von 0,6—0,88 g pro Kilogramm Rhodanalkalien per os gab, gingen unter den gleichen Erscheinungen, zu denen sich stark gesteigerte Reflexerregbarkeit gesellte, ein. Bei Hunden und Katzen, denen er bis 0,71 bzw. 1,87 g pro Kilogramm KSCN per os oder rektal beibrachte, zeigte sich außer bald einsetzendem Erbrechen bzw. starker DiarrhÖe keine Wirkung. Ein Hund vertrug an zwei aufeinanderfolgenden Tagen 0,08 g pro Kilogramm NaSCN intravenÖs in 50%iger und 0,17 g pro Kilogramm in 25%iger Lösung und erhielt am 3. Tage die nach unseren Beobachtungen tödliche Dosis von 0,83 g pro Kilogramm NaSCN intravenÖs in 10%iger Lösung. Das Tier wurde aber nur 3 Stunden beobachtet und dann getÖtet, da sich außer einer leichten Ataxie keine sonstigen akuten Wirkungen zeigten². Taubmann u. Heilborn³ beobachteten bei Kaninchen nach einmaligen Dosen bis 0,5 g pro Kilogramm NaSCN per os oder nach mehrmaligen Dosen von 0,1 bis 0,2 g pro Kilogramm NaSCN per os bzw. subkutan zunÄchst Nahrungsverweigerung, nach einigen Tagen spastische Paresen besonders der hinteren ExtremitÄten, bei Zwang zu Bewegungen keuchende Atmung, Seitenlage, spÄter Spasmen und KrÄmpfe, Exitus letalis. Verätzungen oder Blutungen in der Magenschleimhaut konnten sie niemals feststellen.

AnschlieÖend an die geschilderten Tierversuche mÖgen einschlägige Beobachtungen am Menschen ErwÄhnung finden. 0,1—0,2 g Rhodanalkalien mehrmals gegeben, bewirkten keine oder nur geringe Nebenerscheinungen (Bruylants⁴, Villain⁵, Hausmann⁶, A. Mayer⁷, W. Pauli⁸, Edinger u. Treupel⁹, Takács¹⁰, Zoltan¹¹, Hisamoto¹²). Pollack¹³ vertrug im Selbstversuch 2,2 g NH₄SCN wirkungslos. Nur Westphal¹⁴ berichtet nach tÄglicher Gabe von 1,5 g Rhodansalz über stÄrkere Nebenerscheinungen, die bei Herabgehen auf dreimal tÄglich 0,1 g schwanden.

¹ Franz, Fr.: a. a. O.

² Nach Einsicht in die noch vorhandenen Protokolle.

³ Taubmann, G. u. R. Heilborn: a. a. O.

⁴ Bruylants: Bull. Acad. MÖd. Belg. **2**, 4. Folge, 147 (1888).

⁵ Villain, E.: Inaug.-Diss. Freiburg 1903.

⁶ Hausmann, A.: Dtsch. Arch. klin. Med. **74**, 207 (1902).

⁷ Mayer, A.: Ebenda **79**, 194 (1904).

⁸ Pauli, W.: MÖnch. med. Wschr. **1903**, 153 und 2206.

⁹ Edinger, A. u. G. Treupel: a. a. O.

¹⁰ Takács, L.: Z. exper. Med. **50**, 432 (1926).

¹¹ Zoltan: zitiert nach Mercks Jahresber. **1909**, 289.

¹² Hisamoto, I.: zitiert nach Ronas Ber. Physiol. **50**, 401 (1929).

¹³ Pollack: a. a. O.

¹⁴ Westphal, K.: Zbl. inn. Med. **47**, 585 (1926).

Nach O. Adler¹ hat ein 24jähriger Mann nach Einnahme von 30 g NH_4SCN in 15% iger Lösung außer Erbrechen und Schwindelgefühl keine Schädigung davongetragen. Doch sind auch einige Todesfälle nach Rhodansalzeinnahme beschrieben worden.

Kobert² erwähnt, daß eine Frau nach 0,3 g NH_4SCN unter Krämpfen gestorben sei; jedoch ist dieser Bericht mit Vorsicht aufzunehmen, da er mit den sonstigen Beobachtungen am Menschen nicht in Einklang zu bringen ist. Ferner beschreibt Lesser³ einen Fall, wo nach Einnahme von Kaliumrhodanid, dessen Menge allerdings nicht angegeben ist, innerhalb 10 Stunden der Tod eintrat.

Eigene Versuche.

I. Versuchsanordnung.

Um ein nach Möglichkeit umfassendes Bild über die pharmakologische Wirkung anorganischer Rhodanide zu erhalten und zu den in der Literatur bestehenden Widersprüchen Stellung nehmen zu können, wurden zahlreiche Versuche an einer größeren Anzahl und an verschiedenartigen Tieren (Hunden, Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen, Mäusen und Kröten) angestellt. Die Tiere wurden nach Beibringung der Rhodanide während mehrerer Tage beobachtet.

Um unerwünschte Nebenwirkungen durch höhere Salzkonzentrationen zu vermeiden, wurde das Natriumrhodanid mit wenigen Ausnahmen in 1,25- und 2,5% iger Lösung und die anderen Rhodanide in Lösungen angewendet, die der 2,5% igen NaSCN -Lösung in Bezug auf den $(\text{SCN})^-$ -Gehalt äquivalent sind. Die Herstellung der verwendeten Lösungen erfolgte unter Berücksichtigung des Wassergehaltes der verschiedenen Salze⁴. Dieser wurde teils gravimetrisch nach Trocknung bei 105° (NaSCN), teils durch Titration [KSCN , LiSCN , NH_4SCN , $\text{Ca}(\text{SCN})_2$] ermittelt. Edinger u. Treupel⁵ und vor allem Taubmann u. Heilborn⁶ haben besonders darauf hingewiesen, daß auf den Wassergehalt der Rhodanalkalien Rücksicht genommen werden müsse. Bei Fr. Franz⁷ ist keine Angabe zu finden, ob bei Herstellung der von ihm verwandten Rhodanidlösungen der Wassergehalt der verwendeten Salze in Rechnung gestellt wurde. Wie sich aus den im Physiologisch-Pharmakologischen

¹ Adler, O.: Dtsch. Arch. klin. Med. **102**, 606 (1911).

² Kobert, R.: Lehrb. d. Intoxikationen II, 860. Stuttgart 1906.

³ Lesser: Vjschr. gerichtl. Med. **16**, 97 (1898).

⁴ Natrium-, Kalium- und Ammoniumrhodanid, jeweils „purissim. pro analysi“ stammten von der Firma Schering-Kahlbaum A.-G., Berlin, Calciumrhodanid „chemisch rein“ von der Firma Fränkel & Landau, Berlin. Lithiumrhodanid wurde im Laboratorium aus äquivalenten Mengen Lithiumsulfat und Bariumrhodanid (beide Präparate von der Firma Fränkel & Landau, Berlin) hergestellt. Es wurde dabei peinlichst darauf geachtet, daß die gebrauchsfertigen Lithiumrhodanidlösungen kein Barium mehr enthielten.

⁵ Edinger, A. u. G. Treupel: a. a. O.

⁶ Taubmann, G. u. R. Heilborn: a. a. O.

⁷ Franz, Fr.: a. a. O.

Laboratorium des Reichsgesundheitsamtes vorgefundenen Resten der damals von Fr. Franz benutzten Salze bestimmen ließ, enthielt das Natriumrhodanid 19,9%, das Ammoniumrhodanid 0,2% und das Kaliumrhodanid 1,18% Wasser. Bei den zwei letztgenannten Salzen spielte der Wassergehalt für den Ablauf der Versuche also keine Rolle. Aber auch der immerhin recht beträchtliche Wassergehalt des Natriumrhodanids kann nach meinen Feststellungen die damaligen Versuchsergebnisse kaum beeinflußt haben, da es sich bei den hier in Frage kommenden Versuchen von Franz entweder um hohe, über der letalen Grenze liegende (Kaninchenversuche) oder um unwirksame Dosen (Hundeversuche) gehandelt hat.

Da Fr. Franz¹, dem praktischen Zweck seiner Untersuchungen entsprechend (s. S. 429) im wesentlichen nur große, einmalig gegebene Rhodanalkalimengen geprüft hatte, habe ich bei meinen Versuchen auch niedrigere und mehrmalige Dosen angewandt.

II. Letale Dosen des Natriumrhodanids an Hunden, Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen.

In den angestellten Versuchen zeigte das Natriumrhodanid mit großer Regelmäßigkeit an allen untersuchten Tierarten folgendes Wirkungsbild, dessen Einzelheiten im wesentlichen bereits von den älteren Autoren^{2, 3, 4} und im besonderen auch von Fr. Franz¹ beschrieben wurden.

Bereits vom 1. Tage ab nach Einverleibung des NaSCN war Nahrungsverweigerung, Gewichtsabnahme — in den extremsten Fällen bis 27% des Anfangsgewichtes —, Auftreten von Diarrhöe und bei Hunden und Katzen von Erbrechen zu beobachten. Die Tiere erschienen träge und waren schwer zum Laufen zu bewegen. Nach 1—2 Tagen traten Spasmen besonders der hinteren Extremitäten auf, die bei Laufversuchen zu schwankendem bis taumelndem Gang, ausfahrenden Bewegungen und Ausrutschen mit den Hinterbeinen unter gleichzeitiger starker Streckung derselben führten. Bei Kaninchen kam es auch zu Haltungsanomalien wie Vorschieben der Hinterbeine und Abheben des Körpers von der Unterlage, so daß die Tiere schließlich mit gestreckten Beinen dastanden, wie es neuerdings von Taubmann u. Heilborn⁵ beschrieben wurde. Späterhin, häufig erst nach mehreren Tagen, entwickelten sich Trismus, Streckkrämpfe und Opisthotonus, wonach die Tiere innerhalb kurzer Zeit eingingen. Ausgelöst wurden diese Krämpfe besonders leicht, wenn man die Tiere zum Laufen zwang (Taubmann u. Heilborn⁵), in manchen Fällen schon durch geringere Reize wie Berührung und, besonders bei Meerschweinchen, laute Geräusche. Der Wirkungsgrad nahm mit der Menge der verabreichten Rhodansalze zu.

¹ Franz, Fr.: a. a. O.

² Paschkis, H.: a. a. O.

³ Podcopaew: a. a. O.

⁴ Albert, H. L.: a. a. O.

⁵ Taubmann, G. u. R. Heilborn: a. a. O.

In Tabelle 1 wurden die Versuche an Kaninchen mit Zuführung der Natriumrhodanidlösungen peroral, subkutan, rektal und intravenös¹ (in kleiner Dosis) zusammengefaßt, da sie, unabhängig von der Applikationsweise, die gleichartigen Erscheinungen boten. (Weitere Versuche mit intravenöser Zuführung größerer Natriumrhodanidmengen s. S. 449.)

Tabelle 1. Versuche an Kaninchen mit Natriumrhodanid per os, subkutan, rektal und intravenös gegeben.

Versuch Nr.	Gewicht des Tieres in g	Dosis von NaSCN				Wirkung (Zeiten rechnen von erster Dosis ab)
		in g/kg	Appli- kation	Konzent- ration in %	an wieviel Tagen gegeben?	
11	2300	0,1	per os	1,25	1	Keine spastischen Erscheinungen auslösbar.
12	2500	0,25	„ „	4,0	1	
43	1810	0,75	„ „	8,0	1	Am 2. Tage tot aufgefunden.
17	2765	0,1	„ „	1,25	12	Keine spastischen Erscheinungen auslösbar.
35	2100	0,1	„ „	1,25	19	
2	2830	0,2	„ „	2,5	2	24 Stunden nach erster Dosis ataktisches Laufen. Am 3. Tage Laufkrämpfe. 2 Stunden nach Ausbruch der Krämpfe tot.
4	2600	0,2	„ „	2,5	2	24 Stunden nach zweiter Dosis ataktisches Laufen. Am 3. Tage tot aufgefunden.
38	1655	0,5	subk.	2,5	1	Nach 24 Stunden Streckkrämpfe, tot.
5	2600	0,15	„	2,5	4	3 Stunden nach letzter Dosis gesteigerte Erregbarkeit. Am 4. Tage Streckkrämpfe. 1 Stunde nach Ausbruch der Krämpfe tot.
6	2270	0,2	„	2,5	2	Vom 3. Tage ab Spasmen der Extremitäten. Nach weiteren 8 Stunden Streckkrämpfe. 1/4 Stunde nach Ausbruch der Krämpfe tot.
15	2975	0,2	rekt.	2,5	5	Vom 4. Tage ab Spasmen der Extremitäten. Im Laufe der Nacht Spontanabort von sechs Embryonen. Am 6. Tage tot aufgefunden.
16	3070	0,1	intra- venös	2,5	14	Keine spastischen Erscheinungen auslösbar. (Wird am 15. Tage getötet.)

Wie Tabelle 1 zeigt, führten einmalige Dosen von 0,5 g pro Kilogramm NaSCN subkutan ebenso wie wiederholte Dosen von 0,2 g pro Kilo-

¹ Die Lösung wurde, wie auch in allen späteren Kaninchenversuchen, in die Ohrvene injiziert.

gramm NaSCN per os an 2 bzw. rektal an 5 und 0,15 g pro Kilogramm NaSCN subkutan an 4 aufeinanderfolgenden Tagen gegeben zum Tode der Tiere unter Krämpfen, während einmalige Dosen bis 0,25 g pro Kilogramm NaSCN per os und 0,1 g pro Kilogramm NaSCN per os und intravenös an 14 bzw. 19 Tagen gegeben, wohl vorübergehende Gewichtsabnahme und zum Teil Diarrhöen bewirkten, aber niemals spastische Erscheinungen auslösten.

Bei den Versuchen an Meerschweinchen trat die Steigerung der Reflexerregbarkeit stärker in Erscheinung, worauf auch Fr. Franz¹ hinwies.

Tabelle 2. Versuche an Meerschweinchen mit Natriumrhodanid per os und intraperitoneal gegeben.

Versuch Nr.	Gewicht des Tieres in g	Dosis von NaSCN				Wirkung (Zeiten rechnen von erster Dosis ab)
		in g/kg	Appli- kation	Konzen- tration in %	an wieviel Tagen gegeben?	
20	815	0,2	per os	2,5	2	Vom 1.—5. Tage gesteigerte Erregbarkeit. Keine spastischen Erscheinungen.
14	750	0,2	„ „	2,5	7	Vom 6. Tage ab gesteigerte Erregbarkeit. Am 10. Tage tot aufgefunden.
23	300	0,3	intra- perit.	2,5	1	Keine Übererregbarkeit. Keine spastischen Erscheinungen.
8	585	0,5	„	2,5	1	Nach 1½ Stunde gesteigerte Erregbarkeit, Masseterkrampf, bald darauf Streckkrämpfe. (Wird getötet.)
9	625	0,5	„	1,25	1	Nach ¾ Stunde gesteigerte Erregbarkeit, bald darauf Streckkrämpfe. (Wird getötet.)
18	495	0,5	„	2,5	1	Nach ¾ Stunde Laufkrämpfe. Am 2. Tage tot aufgefunden.
13	430	0,1	„	1,25	16	Am 1. Tage gesteigerte Erregbarkeit.
19	685	0,3	„	2,5	2	2½ Stunden nach erster Dosis Spasmen der Extremitäten und gesteigerte Erregbarkeit. Am 2. Tage tot aufgefunden.

Die letale Dosis lag nach einmaliger Gabe bei 0,5 g pro Kilogramm NaSCN intraperitoneal, nach wiederholter Gabe bei 0,3 g pro Kilogramm NaSCN intraperitoneal an 2 und 0,2 g pro Kilogramm NaSCN peroral an 7 aufeinanderfolgenden Tagen beigebracht, wohingegen 0,3 g pro Kilo-

¹ Franz, Fr.: a. a. O.

gramm NaSCN intraperitoneal einmalig, 0,2 g pro Kilogramm NaSCN peroral zweimal und 0,1 g pro Kilogramm NaSCN intraperitoneal mehrmals (an 16 Tagen) gegeben, vertragen wurden. Für die Meerschweinchen stimmten demnach die letalen Dosen mit denen beim Kaninchen annähernd überein.

Hunden und Katzen wurde das Natriumrhodanid nur intravenös gegeben, da nach Eingabe per os, entsprechend den Erfahrungen von Fr. Franz¹ recht bald häufiges Erbrechen einsetzt, wodurch ein beträchtlicher Teil des beigebrachten Salzes erbrochen wird, so daß es nicht zur Wirkung gelangen kann. Die Injektionen erfolgten bei Hunden in die Vena saphena parva, bei Katzen in die Vena femoralis.

Tabelle 3. Versuche an Hunden und Katzen mit Natriumrhodanid intravenös gegeben.

Versuch Nr.	Tier	Gewicht des Tieres in kg	Dosis von NaSCN			Wirkung (Zeiten rechnen von erster Dosis ab)
			in g/kg	Konzentration in %	an wieviel Tagen gegeben?	
40	Hund	6,4	1,0	10	1	Sofort nach Injektion Unruhe und Erbrechen. Nach 3 Stunden tot aufgefunden.
32	„	8,0	0,05	2,5	10	Keine spastischen Erscheinungen. (Wird am 25. Tage getötet.)
31	„	10,5	0,1	2,5	11	Am 1. und 2. Tage Erbrechen. Keine spastischen Erscheinungen. (Wird am 12. Tage getötet.)
55	„	8,3	0,36	2,5	1	Während der Injektion Erbrechen. Nach 24 Stunden Spasmen der Extremitäten. Am 3. Tage tot aufgefunden.
39	Katze	3,08	0,3	2,5	1	Am 4. Tage Spasmen der Extremitäten und ataktisches Laufen. Vom 8. Tage an normales Verhalten.
33	„	3,4	0,1	2,5	4	Am 8. Tage Spasmen der Extremitäten und ataktisches Laufen. Vom 16. Tage an normales Verhalten.

Ein Hund, der 1,0 g pro Kilogramm NaSCN erhielt, fand innerhalb weniger Stunden den Tod; ein zweites Tier zeigte nach 0,36 g pro Kilogramm NaSCN nach 24 Stunden Spasmen der hinteren Extremitäten und wurde am 3. Tage tot aufgefunden. 0,05 g pro Kilogramm bzw. 0,1 g pro Kilogramm NaSCN an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen bei-

¹ Franz, Fr.: a. a. O.

gebracht, hatten nur geringe Wirkung, wie Erbrechen, Diarrhöe und Gewichtsabnahme. Bei den beiden Katzen ließen sich nach einmaliger Dosis von 0,3 g pro Kilogramm bzw. mehrmaliger Dosis von 0,1 g pro Kilogramm NaSCN Spasmen der Extremitäten und ataktischer Gang beobachten, worauf nach einigen Tagen Erholung eintrat.

In Versuchen an weißen Mäusen, die zur Klärung einer anderen Frage angestellt wurden (s. S. 445), führte die Einbringung von Natriumrhodanid in den Magen gleichfalls zu Übererregbarkeit, Spasmen der Extremitäten, Streckkrämpfen und Tod. Die letale Dosis lag bei etwa 0,3 g pro Kilogramm NaSCN. Bei einigen orientierenden Versuchen an Kröten (*Pelobates fuscus*) mit Natriumrhodanid verfielen diese in strychninkrampfartige Streckstellung, wie es Eichler¹ auf Grund vieler mit Rhodannatrium angestellter Versuche an Fröschen (*R. temporaria*) beschreibt.

Die besprochenen Versuche zeigen, daß die von Taubmann u. Heilborn² für Kaninchen gefundene untere Grenze der letalen Dosen von Natriumrhodanid im wesentlichen bestätigt werden kann, so daß die Angaben von Fr. Franz³ zu ergänzen sind. Diese Feststellungen gaben aber keinen Anlaß, die anorganischen Rhodanide als Gifte im Sinne des täglichen Lebens zu betrachten⁴.

III. Resorption, Ausscheidung und Verbreitung im Körper.

Einen Hinweis auf die schon kurze Zeit nach Rhodanalkalizufuhr einsetzende Resorption, finden wir in dem überaus schnellen Erscheinen einer positiven Rhodanreaktion im Harn (bei einem Meerschweinchen nach 4 Minuten).

Die Ausscheidung des Rhodans im Harn erstreckt sich dagegen über viele Tage (s. auch Villain⁵, Munk⁶, Schreiber⁷).

Die lange Verweildauer des Rhodans im Körper läßt daran denken, ob ein Teil des Rhodans gebunden⁸ und allmählich wieder frei werdend, vom Organismus ausgeschieden wird (Munk⁶).

¹ Eichler, O.: a. a. O.

² Taubmann, G. u. R. Heilborn: a. a. O.

³ Franz, Fr.: a. a. O.

⁴ Vgl. den Preußischen Ministerialerlaß vom 12. VI. 1908, wonach die Rhodanide nicht als Gifte im Sinne der Vorschriften über den Handel mit Giften zu betrachten sind.

⁵ Villain, E.: a. a. O.

⁶ Munk, I.: Virchows Arch. **69**, 350 (1877).

⁷ Schreiber, H.: Biochem. Z. **163**, 241 (1925).

⁸ Hierbei ist vielleicht an eine Beziehung des Rhodans zu den Lipoiden zu denken (vgl. hierzu H. P. Kaufmann*).

* Kaufmann, H. P.: Z. angew. Chem. **1928**, 19.

So war z. B. bei einem Kaninchen (SCN)' im Harn nach einmaliger Gabe von 0,25 g pro Kilogramm NaSCN intravenös bis zum 16. Tage festzustellen. Pollack¹ fand in seinen quantitativen Untersuchungen an Mensch, Hunden und Kaninchen nach geringen Rhodanidgaben innerhalb 4–9 Tagen annähernd die gesamte eingeführte Rhodanmenge im Harn wieder. Eichler², der an Fröschen die Ausscheidung des Rhodans untersuchte, stellte fest, daß nach 24 Stunden fast die Hälfte, am 3. Tage etwa $\frac{3}{4}$ und nach 5 Tagen $\frac{9}{10}$ der eingegebenen Menge im Harn ausgeschieden war. An dem Orte der Injektion (Brust-Bauchlymphsack) war bereits nach 6 Stunden kein Rhodan mehr nachweisbar, dagegen in der Peritonealflüssigkeit.

Eine andere bisher häufig untersuchte Frage betrifft die Verbreitung des Rhodans im Körper, wo es regelmäßig in geringer Menge zu finden ist, und wo es wahrscheinlich intermediär aus dem Eiweiß entsteht (Pascheles³, Schlechter⁴). Dem physiologischen Vorkommen von Rhodan im Speichel und im Magensaft wird hierbei eine funktionelle Bedeutung im Sinne einer Desinfizierung zugeschrieben (Lockemann u. Ulrich⁵) und von Schreiber⁶ ein Rhodankreislauf im Organismus vermutet. Nach Einverleibung anorganischer Rhodanide in den Körper, wurde Rhodan in den verschiedensten Körperflüssigkeiten, Sekreten und Exkreten vermehrt gefunden (Literatur bei Reid Hunt⁷; ferner Fußnoten^{2, 8, 9, 10, 11, 6, 12})¹³. Bei meinen Versuchen fand sich regelmäßig eine Vermehrung des Rhodans, wobei auf eine quantitative Bestimmung verzichtet wurde.

Soweit sich die Untersuchung erstreckte, fand sich Rhodan vermehrt¹⁴ im Harn, im Hirnliquor, Kammerwasser, Glaskörper, Blutserum, in der Synovia, Perikardflüssigkeit, Galle¹⁵, Milch, im Speichel (beim Kaninchen), Frucht-

¹ Pollack: a. a. O.

² Eichler, O.: a. a. O.

³ Pascheles, W.: Arch. f. exper. Path. **34**, 281 (1894).

⁴ Schlechter, M.: Z. klin. Med. **117**, 637 (1931).

⁵ Lockemann, G. u. W. Ulrich: Z. Hyg. **111**, 387 (1930).

⁶ Schreiber, H.: a. a. O.

⁷ Reid Hunt: a. a. O.

⁸ Franz, Fr.: a. a. O.

⁹ Takács, L.: a. a. O.

¹⁰ Hisamoto, I.: a. a. O.

¹¹ Westphal, K.: a. a. O.

¹² Becher, E., K. Hamann u. F. Doenecke: Münch. med. Wschr. **1932**, 1.

¹³ Die Angaben stützen sich nur zum Teil auf quantitative Bestimmung.

¹⁴ Als Reagens auf Rhodan diente das von Reißner* angegebene Gemisch: 25 ccm $\frac{1}{1-n}$ FeCl₃, 50 ccm 10%iges HNO₃, 25 ccm Aqua dest. Bei dem als rhodanpositiv bezeichneten Untersuchungsmaterial war stets eine deutliche Rotfärbung nach geringem Zusatz von obigem Reagens festzustellen, während bei Kontrolluntersuchungen an Material von normalen Tieren keine deutliche Rotfärbung auftrat.

¹⁵ Trübe Flüssigkeiten, wie Transsudate, Magensaft usw. wurden zunächst durch Zusatz von Ammoniumsulfat geklärt.

* Reißner: Ergebn. d. ges. Zahnheilk. **1922**, 297.

wasser, Pleura- und Bauchhöhlentranssudat und im Konjunktivalsekret (bei Katzen), nach parenteraler Einverleibung des Rhodanids im Magen-, Dünndarm- und Blinddarminhalt und im Kot. Bei drei nierenexstirpierten Kaninchen ließ sich nach Beibringung von Natriumrhodanid Rhodan im Blasenharn feststellen, bei zwei anderen Kaninchen, denen nach doppelter Pylorusunterbindung Natriumrhodanid peroral beigebracht worden war, fand sich deutliche Rhodanreaktion im Harn, Hirnliquor, Kammerwasser und in der Synovia (vgl. S. 444). Der Versuch im Gewebe (Muskel-, Nieren- und Gehirngeschnitten) Rhodan nachzuweisen, blieb erfolglos. Verwendet wurde eine von Scolari¹ angegebene Methode, die bei Anwesenheit von (SCN)⁻ im Gewebeschnitt nach Zusatz von CuSO₄- und H₂SO₃ einen körnigen Niederschlag erkennen läßt, die von Scolari als Rhodankupferverbindung betrachtet wird.

IV. Pharmakologische Einzelwirkungen, einschließlich der Obduktionsbefunde.

Der bei allen Versuchstieren auch nach verhältnismäßig kleinen Gaben von Rhodannatrium regelmäßig festzustellende Gewichtsverlust (s. auch Albert², Edinger u. Treupel³) betrug in den ausgeprägtesten Fällen bis 27% des Anfangsgewichtes beim Hund (Versuch 31) und Meeresschweinchen (Versuch 14), bis 21% beim Kaninchen (Versuch 16), und bis 24% bei einer Katze (Versuch 33). Zum Teil mag der erhebliche Gewichtsabfall auf eine Reizung des Magen-Darmtrakts und die dadurch bedingte Nahrungsverweigerung sowie auf die bald auftretenden starken Diarrhöen zurückzuführen sein. Die Diarrhöen sind möglicherweise auf eine Steigerung der Peristaltik zu beziehen. Die gleiche Ursache dürfte den bei einem Kaninchen (Versuch 15) und bei einer Maus beobachteten Aborten zugrunde liegen. Ob daneben dem Rhodan eine spezifische Wirkung auf den Uterus zukommt, kann auf Grund der vorliegenden Versuche nicht entschieden werden.

Der von Paschkis⁴ erhobene Befund, daß der durch Rhodannatrium verursachte Herzstillstand beim Frosch durch Atropin aufhebbar ist⁵, läßt daran denken, ob die anorganischen Rhodanide möglicherweise als den erregenden Parasympathikusgiften ähnlich zu bewerten seien, wofür auch die z. B. durch Natriumrhodanid verursachte Steigerung der Peristaltik sprechen könnte. Schon Takács⁶ hat sich in diesem Sinne geäußert, da nach seinen Versuchen Rhodannatrium die Magensekretion steigerte, die Magenentleerung

¹ Scolari, G.: Boll. Soc. med.-chir. Pavia **42**, 589 (1928).

² Albert, H. L.: a. a. O.

³ Edinger, A. u. G. Treupel: a. a. O.

⁴ Paschkis, H.: a. a. O.

⁵ Zipf* sah zuweilen am isolierten Muskel eine antagonistische Beeinflussung der kontrakturregenden Wirkung des Natriumrhodanids durch Atropin.

⁶ Takács, L.: a. a. O.

* Zipf, K.: Arch. f. exper. Path. **149**, 76 (1930).

beschleunigte und die von ihm nach Rhodanidgaben gesehene Blutdrucksenkung durch Atropin zu verhindern war.

Ein deutlicher Einfluß des Rhodannatriums auf Temperatur, sowie auf Atem- und Pulsfrequenz ließ sich nicht erkennen. (Versuche an Hunden und Kaninchen.)

Um das Verhalten des Blutdruckes nach Rhodanidgaben festzustellen, wurde bei drei Kaninchen in Urethannarkose der Carotidruck mit Hilfe eines Quecksilbermanometers geschrieben und Dosen von 0,02 bis 0,5 g pro Kilogramm NaSCN in 5% iger Lösung in 20—100 Sekunden intravenös injiziert. Meist zeigte sich während der Injektion ein geringes Absinken des Blutdruckes mit Wiederanstieg desselben auf das alte Niveau nach Beendigung der Injektion. Dieser geringe Einfluß berechtigt aber wohl kaum zu weitergehenden Schlüssen.

A. Fröhlich u. W. Pauli¹ sahen an Hunden, die zuvor Morphin und Kurare erhalten hatten, nach intravenöser Injektion mittlerer Natriumrhodanidmengen gleichfalls nur kurzdauernde, geringe Blutdrucksenkung und meist folgenden Druckanstieg. Die Blutdrucksenkung blieb zuweilen aus. Fr. Franz², der beim Kaninchen in Chloroformnarkose große Mengen von Natriumrhodanid langsam in die Drosselvene einlaufen ließ, konnte keine Blutdruckänderung feststellen, während Paschkis³ am kurarisierten Hund nach schneller intravenöser Injektion hoher Natriumrhodanidgaben eine starke Blutdrucksteigerung gefunden haben will.

Auf Hämolyse durch Natriumrhodanid *in vitro* hat Hofmeister⁴ hingewiesen. Neuerdings wurde die Frage aufgeworfen, ob auch im Organismus eine Beeinflussung des Blutes durch anorganische Rhodanide zustande kommt.

So geben Taubmann u. Heilborn⁵ an, daß beim Kaninchen am sichersten nach mehrmaliger peroraler Eingabe kleiner Mengen (0,1 g/kg) von Natriumrhodanid eine Verringerung der Erythrocyten um über 50% und Abnahme des Hämoglobingehaltes im Blut bis 25% eintritt. Takács⁶ hatte früher beim Menschen nach Zuführung von Natriumrhodanid eine Vermehrung der Leukocyten ohne deutliche Verschiebung des Blutbildes beschrieben.

Im Anschluß an den Befund von Taubmann u. Heilborn⁵ wurden einige Versuche an Hunden und Kaninchen nach mehrfacher Verabreichung kleiner Natriumrhodanidgaben vorgenommen. Die Entnahme und Untersuchung des Blutes erfolgte in mehrtägigen Abständen, um

¹ Pauli, W. u. A. Fröhlich: a. a. O.

² Franz, Fr.: a. a. O.

³ Paschkis, H.: a. a. O.

⁴ Hofmeister: Arch. f. exper. Path. **27**, 395 (1890).

⁵ Taubmann, G. u. R. Heilborn: a. a. O.

⁶ Takács, L.: a. a. O.

eine unerwünschte Beeinflussung der Ergebnisse durch zu häufige Blutentnahme zu vermeiden (Takahashi)¹.

Nach Beibringung von Natriumrhodanid war die Erythrocytenzahl kaum geändert. Dagegen trat eine stärkere Abnahme (bis 17%) des Hämoglobingehaltes ein. Das weiße Blutbild zeigte vorübergehend eine, nur geringfügige, regenerative Linksverschiebung mit mäßiger Lymphocytose. Um eine Herabsetzung des Hämoglobingehaltes durch eine möglicherweise im Organismus vor sich gehende Umwandlung des (SCN)' in Schwefelwasserstoff ausschließen zu können, wurde bei einem Kaninchen, das 0,6 g pro Kilogramm NaSCN in 5%iger Lösung intravenös erhielt, in Urethannarkose eine Trachealkanüle eingelegt und die Ausatemluft durch eine mit Bleiazetatlösung gefüllte Vorlage geleitet. Schwefelwasserstoff konnte auch bei 2stündiger Versuchsdauer nicht nachgewiesen werden.

Zur Verwendung der Rhodanverbindungen für therapeutische Zwecke sei bemerkt, daß meine Versuche an Tieren keine Belege dafür erbracht haben, daß die heute üblichen therapeutischen Dosen (Dezigramme) die Gefahr der Überdosierung in sich schließen, zumal wenn beachtet wird, daß schwere Nierenerkrankungen eine Kontraindikation für Rhodanpräparate darstellen (Blum², Becher³). In den vorliegenden Versuchen ergab sich der Hinweis auf eine Nierenschädigung nach Einführung der Rhodanide in der Ausscheidung von Albumen im Urin bei fast allen darauf untersuchten Tieren (bereits von Edinger u. Treupel⁴ sowie von Fr. Franz⁵ zuweilen beobachtet) und bei einigen Tieren im Auftreten von Erythrocyten, Epithelien und Zylindern im Urinsediment.

Bei einem Kaninchen (Versuch 30) traten bereits 10 Minuten nach intravenöser Injektion von 0,3 g pro Kilogramm NaSCN im Harn Eiweiß und Erythrocyten auf. Der pathologische Sedimentbefund verschwand am 4. Tage. Die Eiweißausscheidung hielt bis zum 8. Tage an.

Die Nieren boten meist den klinischen Befunden adäquate Veränderungen, die um so stärker hervortraten, wenn die Tiere eine höhere Dosis Rhodanid einige Tage überlebten. Makroskopisch erschienen die Nieren leicht ödematös und von auffallend dunkelbrauner Farbe⁶;

¹ Takahashi, H.: Tohoku J. exper. Med. **9**, 482 (1927).

² Blum, R.: Z. klin. Med. **107**, 61 (1928).

³ Becher, E., K. Hamann u. F. Doenecke: Münch. med. Wschr. **1932**, 1.

⁴ Edinger, A. u. G. Treupel: a. a. O.

⁵ Franz, Fr.: a. a. O.

⁶ Einige kleine weißgraue, stecknadelkopfgroße Herdchen, die sich im Rindenbereich der Hundenieren fanden, sind als Rundzellenherde um eingewanderte Nematodenlarven zu deuten, wie von Rost* nachgewiesen wurde.

* Rost, E.: Arch. f. Physiol. **1906**, 555 und Arb. Reichsgesdh.amt **43**, 231 (1913).

histologisch¹ zeigten sich neben Stauungserscheinungen Erweiterungen der gewundenen sowie der geraden Kanälchen, die vielfach mit hyalinen Schollen angefüllt waren; die Epithelien der gewundenen und geraden Kanälchen waren zum Teil erhöht. Die Lichtung der Harnkanälchen war demgemäß eng.

Als Beispiel folgt der Nierenbefund von Kaninchen (Versuch 12 und 15, s. Tabelle 1, S. 434 und Abb. 1 und 2). Makroskopischer Nierenbefund: Die Oberfläche ist dunkelbraunrot, glatt. Die Kapsel läßt sich leicht abziehen.



Abb. 1. Niere, Kaninchen aus Versuch Nr. 15 (Hämatoxylin-Eosin). Vergr.: Leitz Obj. 6; Ok. 1.

Die Rinde ist dunkelbraun, das Mark etwas heller; Mark und Rinde sind scharf voneinander abgesetzt. Die Markkegel sind besonders an ihrer Basis strichförmig gerötet. Histologischer Nierenbefund: Die Glomeruli füllen ihre Kapselräume gut aus; ihr Zellgehalt ist nicht vermehrt, die Kapselepithelien sind nicht gequollen. Die Kapillarschlingen einzelner Glomeruli sind stark mit Blut überfüllt, an einigen Stellen sind Erythrocyten in den Kapselraum ausgetreten und zum Teil ausgelaugt. Dementsprechend sind Zellen der Glomeruli zerfallen, was durch den Befund von Kerntrümmern sichergestellt erscheint. Die Markkanälchen sind zum Teil vakuolisiert und enthalten verfettete sternförmige Zellen, die spiralförmig, locker angeordnet erscheinen. Auch ge-

¹ Herrn Regierungsrat Prof. Dr. Busch spreche ich auch an dieser Stelle für seinen bewährten Rat bei der Beurteilung der histologischen Präparate meinen verbindlichsten Dank aus.

wundene Kanälchen sind bis zum Bereich der Rinde erweitert und mit scholligen hyalinen Massen ausgefüllt. Die Epithelien der geraden und gewundenen Kanälchen sind stark mit Fett bestäubt.

Magenschädigungen, nach der peroralen Verabreichung von Natriumrhodanid wurden bisher nur von Fr. Franz¹ beschrieben (vgl. S. 431). Bei den Sektionen zu den vorliegenden Versuchen wurde auf derartige Schädigungen besonders geachtet. Fast alle Kaninchen, die Natriumrhodanid per os erhielten, zeigten im Gegensatz zu den Angaben von Taubmann u. Heilborn² Veränderungen der Magen-Darmschleim-



Abb. 2. Niere, Kaninchen aus Versuch Nr. 12 (Hämatoxylin-Eosin). Vergr.: Leitz Obj.: 3; Ok. 4.

Abb. 1 und 2. Erweiterte Kanälchen an der Markrindengrenze mit hyalinen Schollen angefüllt. Zum Teil vakuolierte Kanälchen mit spiralförmig angeordneten, verfetteten Zellen in ihrer Lichtung.

haut (Nekrosen und Blutungen, zuweilen nur deutliche Rötung der Schleimhaut). Veränderungen im gleichen Sinne, doch in viel schwächerem Maße, zeigten sich auch nach parenteraler Einverleibung des Natriumrhodanids. Die Ursache hierfür dürfte in einer Ausscheidung des Rhodans in den Magen-Darmkanal zu suchen sein (s. S. 439).

Die übrigen bei den Sektionen gefundenen Organveränderungen (z. B. Transsudate, Piaödem, Hydrops der Gallenblase) traten zu unregelmäßig und vereinzelt auf, um daraus Schlüsse ziehen zu können. Knochenmark und Gelenke boten keinen besonderen Befund. Der Hirnliquor zeigte keine pathologische Eiweißvermehrung (Nonne-Apelt [Phase I] bzw. Pandy).

¹ Franz, Fr.: a. a. O.

² Taubmann, G. u. R. Heilborn: a. a. O.

V. Wirkungsmechanismus.

1. Unspezifische Wirkung.

Fr. Franz¹ vertrat die Auffassung, daß es sich bei dem Wirkungsbild der anorganischen Rhodanide im wesentlichen um eine Salzwirkung handle (s. S. 429).

In den Versuchen von Herrmanns² zeigten Kaninchen nach hohen peroralen Natrium- bzw. Kaliumchloridgaben gleichfalls Trismus, klonische Krämpfe und Opisthotonus sowie schwere Läsionen der Magenschleimhaut. Dies gab Veranlassung, einige vergleichende Versuche mit Natriumchlorid anzustellen. Ein Kaninchen, dem an 2 aufeinanderfolgenden Tagen je 0,22 g pro Kilogramm NaCl in 1,81% iger Lösung (entsprechend 0,3 g pro Kilogramm NaSCN) und nach einigen Tagen nochmals 0,66 g pro Kilogramm NaCl 5,43% iger (entsprechend 0,9 g pro Kilogramm NaSCN) intravenös innerhalb 50–70 Sekunden eingespritzt wurden, zeigte außer starker Diurese keinerlei Änderung im Verhalten. Bei einem zweiten Tier, dem 7,5 g pro Kilogramm NaCl in 25% iger Lösung (entsprechend 10,35 g pro Kilogramm NaSCN) mit Schlundsonde in den Magen eingeführt wurden, entwickelten sich unter schnell einsetzender Diurese nach 1¼ Stunde klonische Krämpfe gefolgt von Streckkrämpfen und Opisthotonus, denen das Tier 2 Stunden nach Versuchsbeginn erlag. Die Sektion zeigte eine Nekrose fast der gesamten Magenschleimhaut, Gehirnodem und frische subdurale Blutungen an der Groß- und Kleinhirnbasis sowie am Rückenmark.

Die einfache bzw. doppelte, der tödlichen Natriumrhodaniddosis entsprechende Natriumchloridmenge übte also keine Wirkung aus, während die 20fache Natriumchloriddosis in ihrer Wirkung gewisse Ähnlichkeit mit dem Wirkungsbild der Rhodanide aufwies.

So führt auch Eichler³ neuerdings aus, daß die Wirkung der Neutralsalze quantitativ verschieden, qualitativ dagegen sehr ähnlich sei und die toxische Wirkung des Chlorids zu der des Rhodanids etwa im Verhältnis 23:1 stehe. Nach den Untersuchungen von B. Behrens⁴ ist allerdings auch die Natriumchloridwirkung möglicherweise keine reine Salzwirkung. Angeregt durch die Untersuchungen von B. Behrens⁴, in denen bei Mäusen nach Pylorusunterbindung in den Magen eingeführtes Natriumchlorid trotz ausgedehnter Magenwandschädigungen sich als gar nicht oder wenig wirksam erwies, wurde bei zwei Kaninchen in Äthernarkose der Pylorus doppelt unterbunden und nach Erholung der Tiere (1–1¼ Stunde nach der Operation) mit Schlundsonde 0,5 g pro Kilogramm NaSCN in 5% iger Lösung bzw. 0,75 g pro Kilogramm NaSCN in 8% iger Lösung in den Magen eingeführt. Bei dieser Versuchsanordnung zeigte das Natriumrhodanid in der gleichen Zeit die gleiche

¹ Franz, Fr.: a. a. O.

² Herrmanns: Inaug.-Diss. Marburg 1872.

³ Eichler, O.: a. a. O.

⁴ Behrens, B.: Arch. f. exper. Path. **103**, 39 (1924).

Wirksamkeit wie am intakten Tier. Ebenso verlief ein entsprechender Versuch an einer Maus. Dies kann wohl nur so gedeutet werden, daß das Natriumrhodanid unter diesen Versuchsbedingungen auch vom Magen aus rasch und ausgiebig resorbiert wird (vgl. S. 439).

Auf Grund der Untersuchungen von Hofmeister¹ ist die Wirkung des Rhodanids am intakten Tier als unspezifische Ionenwirkung entsprechend der Stellung des SCN-Ions in der Hofmeisterschen Reihe zu deuten versucht worden (Pauli²).

Pauli^{2,3} betont dabei die Analogie der künstlich im Reagenzglas hervorgerufenen und der am lebenden Tier herrschenden kolloidalen Verhältnisse⁴. Um Aufschluß über einen etwaigen Einfluß verschiedener Kationen auf die Wirkung des Rhodanides im Sinne von Pauli² zu gewinnen,

Tabelle 4. Reihenversuche an weißen Mäusen mit peroraler Applikation verschiedener anorganischer Rhodanide.

„+“ bedeutet Verenden des Tieres, „—“ bedeutet, das Tier hat überlebt.

(SCN)' g/kg	LiSCN in 2,01%iger Lösung ⁵	NaSCN in 2,50%iger Lösung ⁵	NH ₄ SCN in 2,35%iger Lösung ⁵	Ca(SCN) ₂ in 2,41%iger Lösung ⁵
0,465	+++	+++	+++	
0,358	+++	+++	+++	
0,251	++—	+—	+—	+++ ⁶
0,143	+—	+—	+++	+++
0,072	+—	—	—	+—
0,036	—	—	—	—
0,018	—	—	—	—
Mittlere tödliche Gabe von g/kg (SCN)'	0,19 g/kg	0,21 g/kg	0,18 g/kg	0,09 g/kg
Mittlere tödliche Gabe der einzelnen Salze	LiSCN	NaSCN	NH ₄ SCN	Ca(SCN) ₂ ⁶

¹ Hofmeister: Arch. f. exper. Path. **24**, 247 (1887); **25**, 13 (1888) und **28**, 210 1891 (vgl. Anm. 4, S. 440).

² Pauli, W.: Hofmeisters Beitr. chem. Physiol. u. Path. **3**, 225 (1903) (vgl. Anm. 8, S. 431).

³ Pauli, W. u. A. Fröhlich: a. a. O.

⁴ In orientierenden Quellungsversuchen am herausgenommenen Rückenmark eines normalen Kaninchens wurde der Wassergehalt gleich großer Stücke nach Einlegen in isotonische Natriumchlorid- bzw. Natriumrhodanidlösung bestimmt, ohne daß jedoch diese Versuche zu einem klaren Ergebnis führten.

⁵ Bei den unter 0,143 g/kg (SCN)' liegenden Dosen wurden bei jeder folgenden Gruppe die Lösungen auf die Hälfte verdünnt, da sonst die zu injizierende Flüssigkeitsmenge zu klein war.

⁶ Bei einem Tiere trat am 3. Tage Abort ein.

wurden an der weißen Maus in Reihenversuchen die letalen Dosen von Lithium-Natrium-Ammonium- und Calciumrhodanid verglichen (vgl. Tabelle 4).

Die Reihenversuche wurden bei den vier genannten Substanzen in gleicher Weise durchgeführt. Gruppen von je drei weißen Mäusen bekamen steigende Mengen des Rhodanids peroral mittels einer in $\frac{1}{100}$ ccm eingeteilten Spritze und einer besonders hergerichteten Kanüle (B. Behrens¹) verabreicht. Die Tiere wurden danach 12 Tage lang beobachtet. Bei kleineren Dosen trat der Tod im Maximum nach 7 Tagen ein. Dosierte wurde nach Gramm pro Kilogramm (SCN)'. Zu diesem Zweck wurden von den vier genannten Rhodaniden Lösungen mit gleichem (SCN)'-Gehalt hergestellt. Zur Auswertung der Ergebnisse diente das von Kärber² zur kollektiven Behandlung von Reihenversuchen angegebene Verfahren. Da die Zahl der verwendeten Tiere in jeder Gruppe etwas klein ist, konnten nur Annäherungswerte erhalten werden, die aber für die vorliegende Frage ausreichen dürften.

Auf Grund der Versuche an Mäusen besteht zwischen Lithium-, Natrium- und Ammoniumrhodanid in Bezug auf die letale Dosis kein Unterschied. Ein Einfluß der Kationen Li', Na', NH₄' entsprechend ihrer Stellung in der Kationenreihe auf die Wirkung des Rhodanions scheint am intakten Tier nicht zu bestehen. Calciumrhodanid zeigt allerdings eine stärkere Wirkung³. In vitro würden Ca'' und (SCN)' synergistisch wirken. Am intakten Tier dürfte aber doch die spezifische Calciumwirkung (Heubner⁴) eine wesentliche Rolle spielen.

2. Spezifische Wirkung.

Taubmann u. Heilborn⁵ haben Untersuchungen über die spezifische Wirkung des Rhodanions auf die Muskulatur des intakten Tieres (Kaninchen) vorgenommen.

Es wurde zunächst die Leistung des isolierten M. tibial. ant. auf der einen Seite gemessen. Nach Heilung der gesetzten Wunde wurde dem Tier an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen je 0,15 g pro Kilogramm NaSCN peroral verabreicht. Bis zu 10 Tagen danach wurde die gleiche Leistungsmessung am operativ herausgenommenen M. tibial. ant. des anderen Beines vorgenommen,

¹ Behrens, B.: a. a. O.

² Kärber, G.: Arch. f. exper. Path. **162**, 480 (1931). (Vgl. auch B. Behrens, Gros u. Hildebrandt: Ebenda **167**, 365 [1932].)

³ Calciumrhodanid soll in Bezug auf Keimtötung bedeutend stärker wirken als Natriumrhodanid (Mentberger*).

⁴ Heubner, W.: Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl. **1924**, 43 und Klin. Wschr. **1923**, 1602.

⁵ Taubmann, G. u. R. Heilborn: a. a. O.

* Mentberger: Fortschr. Med. **1931**, 567.

wobei jetzt die Leistung des Muskels von vornherein geringer war, frühere Ermüdung eintrat und eine Neigung zur Kontraktur sich bemerkbar machte. Bei der Beurteilung dieser Versuche ist zu beachten, ob die Tiere¹ etwa an Glykogen einschließlich seines Quellwassers verarmt waren, wie es die Untersuchungen von Gamble, Ross u. Tisdall², die sich auf die Stoffwechselvorgänge bei längere Zeit hungernden Menschen erstreckten, zeigen³.

Taubmann u. Heilborn⁴ nehmen auf Grund ihrer Versuche an, daß sich unter Rhodan im lebenden Muskel im Organismus dieselben Veränderungen herausbilden, wie sie am isolierten Muskel beobachtet werden⁵, und nehmen ferner eine spezifische Wirkung des Rhodanions an.

Bereits in der älteren Literatur (Paschkis⁶), dann von A. Fröhlich⁷ und neuerdings von Eichler⁸ wurde auf die strychninartige Wirkung des Rhodans hingewiesen. Die nach Rhodanidzufuhr besonders bei Meerschweinchen auftretende (vgl. S. 435) Reflexübererregbarkeit (Steigerung der Patellarreflexe und Patellarklonus, bei einigen meiner Versuchstiere beobachtet), die Krampfauslösung durch taktile Reize an beliebiger Stelle sowie die spontanen Krämpfe lassen an eine zentrale Wirkung des Rhodans denken.

Möglicherweise spielt dabei eine Beziehung des Rhodans zu den Lipoiden eine Rolle, wie ja auch z. B. bei bromidvergifteten Tieren im Gehirn das verabreichte Brom zu einem Teil in benzollöslicher Form nachweisbar ist (E. Oppenheimer⁹). In diesem Zusammenhang ist auch auf die Lipoidlöslichkeit verschiedener Rhodanide hinzuweisen (Munk¹⁰). Allerdings ergab sich andererseits aus den Untersuchungen von Porges u. Neubauer¹¹, daß die von W. Pauli¹² aufgestellte Ionenreihe auch als analoge Fällungsreihe für Lezithin und Cholesterin Geltung hat.

¹ Nach den Angaben von Taubmann u. Heilborn* hat z. B. ein Tier, nach 0,2 g/kg NaSCN in 2 Tagen peroral eingeführt, 16,7% ($-\frac{1}{6}$) des Anfangsgewichtes eingeblüht.

² Gamble, I. L., G. S. Ross u. F. F. Tisdall: J. of Biochem. **57**, 633 (1923).

³ Nach Fertigstellung der Arbeit sind Untersuchungen über den Muskelchemismus unter Rhodanwirkung von Keniti Yamada** veröffentlicht worden.

⁴ Taubmann, G. u. R. Heilborn: a. a. O.

⁵ Auffallend ist, daß am ganzen Tier nur etwa $\frac{1}{30}$ der in vitro notwendigen Konzentration bereits eine Wirkung entfaltet (vgl. Eichler***).

⁶ Paschkis, H.: a. a. O.

⁷ Fröhlich, A. u. E. Sternschein: Z. exper. Med. **33**, 496 (1923).

⁸ Eichler, O.: a. a. O.

⁹ Oppenheimer, E.: Arch. f. exper. Path. **89**, 29 (1921).

¹⁰ Munk, I.: a. a. O.

¹¹ Porges, O. u. E. Neubauer: Biochem. Z. **7**, 152 (1908).

¹² Pauli, W.: a. a. O.

* Taubmann, G. und R. Heilborn: Arch. f. exper. Path. **152**, 250 (1930).

** Keniti Yamada: Ebenda **168**, 19 (1932).

*** Eichler, O.: Ebenda **154**, 59 (1930).

Da die Wirkungen des Rhodans zumindest zum Teil zentral bedingt scheinen, lag es nahe zu prüfen, welche Wirkung das Rhodan hat, wenn es unmittelbar in den vierten Ventrikel injiziert wird. Nach Ablassen des Liquors durch Subokzipitalstich wurde einem Kaninchen insgesamt 0,066 g pro Kilogramm NaSCN in 2,5%iger Lösung in den vierten Ventrikel injiziert. Da sich außer einer deutlich vermehrten Harnausscheidung (Stichverletzung am Boden des vierten Ventrikels?) keine weitere Wirkung zeigte, wurden die Versuche nicht weiter fortgeführt. Zur Klärung der Frage, inwieweit die anorganischen Rhodanide am Rückenmark (Reflexübererregbarkeit) ihren Angriffspunkt haben, könnte eine von Labes¹ angegebene Versuchsanordnung beitragen, die es gestattet, Substanzen in die Lumbalarterien zu injizieren.

Im Hinblick auf die verhältnismäßig spät auftretende und zuweilen erst durch Reize auszulösende Rhodanstarre, ist die Wirkung der Rhodanide am Tier im Sinne eines „zeitgebundenen Giftes“ (Heubner) zu deuten versucht worden.

A. Fröhlich², der in seinen Versuchen an Seefischchen fand, daß in einer Rhodannatrium-Ammoniumsulfatlösung die Tiere stundenlang am Leben blieben und erst bei Berührung unter kontrakturartiger Abknickung des Rumpfes plötzlich abstarben, benutzte zur Charakterisierung der Wirkung der Rhodanide den Begriff der „latenten Vergiftung“. Er weist dabei auf die Kontrakturbereitschaft des ruhenden Herzmuskels bei kontrakturerregenden Giften hin (Fröhlich u. Pick³). Eichler⁴ fand bei seinen zahlreichen Versuchen am Frosch die merkwürdige Tatsache, daß noch Rhodanstarre vorhanden war, obwohl bereits über die Hälfte des verabreichten Rhodans wieder ausgeschieden war. Für diese lange Nachwirkung des Rhodans seien Stoffwechselvorgänge verantwortlich zu machen, die zu einer Wassermobilisierung und damit zu einer dauernden Gleichgewichtsstörung im Gewebe führen. Eichler⁴ schlägt hierfür den Ausdruck „Hysteresis“ vor und stellt eine Aufklärung dieser der „Hysteresis“ zugrunde liegenden Vorgänge in einer späteren Arbeit in Aussicht.

Die beim Kaninchen sich über Tage und Wochen erstreckende Ausscheidung des Rhodans deutet darauf hin (vgl. S. 437), daß es möglicherweise im Körper zu einer Speicherung des Rhodans kommt (Munk⁵). So lag es nahe, zu prüfen, inwieweit die typische Rhodanwirkung von dem Gehalt des Blutes an Rhodan abhängig ist. Da es aus äußeren Gründen nicht möglich war, den Rhodangehalt des Blutes laufend quantitativ zu verfolgen, wurde versucht, auf einem indirekten Wege weiterzukommen. So war z. B. zu erwarten, daß durch eine möglichst hohe Anfangskonzentration des Rhodans im Blut der sonst beobachtete Wirkungsablauf modifiziert wird. In einer weiteren Versuchsreihe an Kanin-

¹ Labes, R.: Arch. f. exper. Path. **146**, 46 (1929).

² Fröhlich, A. u. E. Sternschein: a. a. O.

³ Fröhlich u. Pick: Zbl. Physiol. **33**, 225 (1919).

⁴ Eichler, O.: a. a. O.

⁵ Munk, I.: a. a. O.

Tabelle 5.

Ver- such Nr.	Gewicht des Tieres in g	Intravenös injiziertes NaSCN			Wirkung (Zeiten rechnen von erster Dosis ab)
		g/kg	Konzen- tration in %	an wieviel Tagen gegeben?	
A. Versuche an Kaninchen mit Natriumrhodanid intravenös gegeben.					
29	2875	0,25	2,5	1	Sofort nach Injektion spastische Paresen. Nach 6 Min. sind Spasmen nur angedeutet. Vom 2. Tage ab keine Spasmen auslösbar. Erholung.
		Injektionszeit 80 Sek.			
25	1520	0,25	2,5	1	Sofort nach Injektion spastische Paresen. Nach 1/2 Stunde Spasmen nur angedeutet. Nach 1 1/2 Stunde keine Spasmen auslösbar. Erholung.
26	2050	0,25	2,5	1	Sofort nach Injektion leichte spastische Erscheinungen. Nach wenigen Minuten keine Spasmen auslösbar. Erholung.
30	2645	0,3	2,5	1	Sofort nach Injektion spastische Paresen. Nach wenigen Minuten Spasmen nur angedeutet. Nach 3 Stunden keine Spasmen auslösbar. Erholung.
		(Injektionszeit 80 Sek.)			
27	1820	0,35	2,5	1	Nach erster Dosis keine spastischen Erscheinungen. Sofort nach zweiter Dosis spastische Paresen. Nach wenigen Minuten keine Spasmen auslösbar. Nach 21 Stunden Spasmen. Nach 24 Stunden Streckkrämpfe, tot.
		(in zwei Dosen zu 0,25 und 0,1 mit 20 Min. Pause. Injektionszeiten 5 und 2 Min.)			
24	1890	0,4	2,5	1	Sofort nach Injektion spastische Paresen. Am 2. Tage tot aufgefunden.
		(Injektionszeit 8 Min.)			
34	1905	0,3	2,5	2	Sofort nach erster Injektion spastische Paresen. Nach 50 Min. Spasmen nur angedeutet. Nach zweiter Injektion Streckkrämpfe. 5 Stunden nach zweiter Injektion tot.
		Injektionszeiten 44 und 25 Sek.)			
56	1585	0,3	2,5	2	Sofort nach erster Injektion spastische Paresen. Nach 23 Stunden keine Spasmen auslösbar. Sofort nach zweiter Injektion spastische Paresen. Am 2. Tage tot aufgefunden.
		Injektionszeiten je 45 Sek.)			
B. Versuche an nierenexstirpierten Kaninchen mit Natriumrhodanid intravenös gegeben.					
45	2340	0,25	2,5	1	Sofort nach Injektion spastische Paresen. Nach 1/2 Stunde Streckkrämpfe, Trismus. Am 2. Tage tot aufgefunden.
		(Injektionszeit 165 Sek.)			
46	2230	0,25	2,5	1	Sofort nach erster Injektion geringe spastische Paresen. Nach wenigen Minuten Spasmen nicht mehr auslösbar. — Sofort nach zweiter Injektion spastische Paresen. Nach wenigen Minuten Spasmen nicht mehr auslösbar. — Sofort nach dritter Injektion spastische Paresen. Nach wenigen Minuten Spasmen nicht mehr auslösbar. — Nach vierter Injektion Paresen, rascher Kräfteverfall.
		(in vier Dosen: am 1. Tage innerhalb 20 Min. 0,1, 0,05 und 0,05. bei Injektionszeiten von 75, 45 und 35 Sek. Am 2. Tage 0,05 in 40 Sek.)			
47	1885	0,5	2,5	1	Sofort nach Injektion spastische Paresen. Nach 20 Min. Streckkrämpfe. Nach 3 Stunden tot.
		(Injektionszeit 100 Sek.)			

ehen wurde daher Natriumrhodanid sehr rasch intravenös injiziert und, um auch noch die Ausscheidung durch die Nieren auszuschalten, wurden bei einigen Tieren beide Nieren in Äthernarkose extraperitoneal exstirpiert (vgl. Tabelle 5).

Sofort nach schneller intravenöser Injektion von 0,25 g pro Kilogramm NaSCN (Versuch 29, 25, 26) traten Spasmen der Extremitäten auf, also das gleiche Bild, wie es sonst nur bei Einverleibung von höheren Dosen (0,5 g pro Kilogramm) nach etwa 24 Stunden erhalten wurde. Doch schon nach kurzer Zeit schwanden diese spastischen Erscheinungen und die bestehende Rhodanwirkung ließ sich nur aus der mehrere Tage anhaltenden Gewichtsabnahme erkennen. Bei Rhodanidmengen über 0,3 g pro Kilogramm änderte sich das Wirkungsbild (Versuch 30, 27, 34, 56). Die akut einsetzenden Spasmen verloren sich und waren auch in den nächsten Stunden durch Reize nicht mehr auszulösen. Nach etwa 24 Stunden traten die Spasmen erneut und in stärkerem Maße auf, führten zu Krämpfen und zum Tod des Tieres. Die nierenexstirpierten Tiere zeigten das gleiche Verhalten (s. Tabelle 5). Bemerkenswert war, daß die akut auftretenden Spasmen am gleichen Tier wiederholt durch rasche intravenöse Injektion kleiner Natriumrhodanidmengen hervorgerufen werden konnten (Versuch 46).

Es mag dahingestellt bleiben, ob bei dem Auftreten der anfänglichen spastischen Erscheinungen eine Verarmung an Calciumionen eine Rolle spielt, wie dies von Zipf¹ bei der Erklärung der Anfangsverkürzung des isolierten Muskels auf Rhodan diskutiert worden ist.

Es wurde in dieser Richtung ein orientierender Versuch vorgenommen, dem der Gedanke zugrunde lag, daß bei Zuführung von Calciumrhodanid eine Verarmung an ionisiertem Calcium nicht auftreten und damit vielleicht die anfänglichen Spasmen schwächer in Erscheinung treten würden. Einem Kaninchen wurden 0,24 g pro Kilogramm $\text{Ca}(\text{SCN})_2$ in 2,4%iger Lösung (entsprechend 0,25 g pro Kilogramm NaSCN) intravenös innerhalb 50 Sekunden injiziert, worauf sofort in schnellem Wechsel schlaffe Lähmung, dann Laufkrämpfe und Opisthotonus, danach wieder schlaffe Lähmung mit Aussetzen des Herzschlages eintrat. Nach 3 Minuten richtete sich das Tier spontan auf und zeigte bei wiederholtem Laufen zwar gewisse Schwäche, aber keine spastischen Erscheinungen. Nach $2\frac{1}{2}$ Stunden setzten spastische Paresen ein: am folgenden Morgen, an dem das Tier völlige Erschöpfung und Reflexübererregbarkeit zeigte, trat der Exitus letalis ein. Rhodan- und Calciumwirkung schienen sich also zu überschneiden, wodurch eine Deutung erschwert wurde. Ein zweites Tier erlag nach 0,39 g pro Kilogramm $\text{Ca}(\text{SCN})_2$ intravenös sofort der spezifischen Calciumwirkung (Heubner²).

¹ Zipf, K.: a. a. O.

² Heubner, W.: a. a. O.

Die anfänglichen spastischen Erscheinungen könnten sich aber auch so erklären lassen, daß durch die plötzliche Überschwemmung des Blutes bei rascher intravenöser Injektion das Rhodan an seinem Angriffspunkt den Wirkungsschwellenwert erreicht und demgemäß akute Spasmen ausgelöst werden, ohne daß es zu einer festen Bindung des Rhodans kommt, wobei es sich möglicherweise um einen ähnlichen Vorgang wie bei der Bromidwirkung (Verdrängung des Chlorids durch Bromid) handeln könnte. Entsprechend der Zeitspanne, in der keine spastischen Erscheinungen und Krämpfe auszulösen sind, würde die Rhodankonzentration unter den Schwellenwert fallen müssen. Das erneute Auftreten von Krämpfen könnte dann darauf beruhen, daß das Rhodan an seinem Angriffspunkt eine feste Bindung eingeht, ähnlich wie ja z. B. auch nach Zuführung von Bromid, Brom im Gehirn zum Teil in benzollöslicher Form gefunden worden war (E. Oppenheimer, vgl. S. 447). Diese feste Bindung scheint einen Zeitfaktor zu besitzen, wodurch vielleicht auch die Latenzzeit bis zum Auftreten der typischen Rhodanwirkung nach peroraler und subkutaner Zufuhr verständlich würde. Doch dürften bei der Rhodanwirkung verschiedene Vorgänge nebeneinander ablaufen.

Die Klärung dieser eigenartigen Verhältnisse muß jedoch späteren Arbeiten vorbehalten bleiben.

Zusammenfassung.

1. Natriumrhodanid zeigt an verschiedenen Versuchstieren (Kaninchen, Hunden, Katzen, Meerschweinchen) das gleiche Wirkungsbild. Dieses besteht im wesentlichen in Gewichtsabnahme, Diarrhöen, bei Hunden und Katzen Erbrechen, Reflexübererregbarkeit (besonders bei Meerschweinchen), spastischen Paresen der Extremitäten, Opisthotonus, Krämpfen, Exitus letalis.

2. Ein deutlicher Einfluß des Natriumrhodanids auf Temperatur, Atem- und Pulsfrequenz und Blutdruck der Versuchstiere (Kaninchen) war nicht festzustellen, während der Oxyhämoglobingehalt des Blutes (Kaninchen, Hund) nach mehrmaliger Zufuhr nicht letaler Mengen herabgesetzt wurde.

3. Natriumrhodanid, auch in nicht letaler Dosis, führte häufig zu länger anhaltender Albuminurie und zu histologisch nachweisbaren Nierenschädigungen (Kaninchen, Hund). Bei peroraler Applikation von Natriumrhodanid zeigten sich bei Kaninchen häufig Schädigungen der Magenschleimhaut, die zuweilen auch bei parenteraler Zuführung angedeutet waren.

4. Natriumrhodanid erwies sich am Kaninchen bei allen angewandten Applikationsarten im wesentlichen als gleich wirksam. Bei peroraler und subkutaner sowie rektaler Applikation trat die typische Rhodanwirkung erst nach einer langen Latenzzeit auf. Intravenös gegeben, insbesondere nach rascher Injektion, traten dagegen sofort vorübergehend spastische Erscheinungen auf, die bei letalen Mengen nach einer Latenzzeit, während der keine Spasmen auslösbar waren, erneut auftraten. Die diesem eigenartigen Befund möglicherweise zugrunde liegenden Vorgänge werden diskutiert.

5. Die Wirkung des (SCN)⁻-Anions wird am intakten Tier durch die Kationen Li⁺, Na⁺, NH₄⁺ nicht beeinflusst. So erwiesen sich Lithium-, Natrium- und Ammoniumrhodanid an der weißen Maus in bezug auf die letale Wirkung nach peroraler Zufuhr praktisch gleich wirksam. Calciumrhodanid war erheblich wirksamer, doch dürfte hierfür die spezifische Calciumwirkung ausschlaggebend sein.

6. Die geschilderten pharmakologischen Wirkungen der Rhodanide sind im wesentlichen als spezifische Wirkung des Rhodanions anzusprechen; ob außerdem unspezifische Anionenwirkungen mitbeteiligt sind, läßt sich noch nicht näher entscheiden. Salzwirkungen, die von Fr. Franz als ausschlaggebend angesprochen worden sind, könnten wohl für die lokalen Schädigungen, nicht aber für die allgemeinen Wirkungen verantwortlich gemacht werden.

Herrn Dr. G. Kärber bin ich für die lebenswürdige Unterstützung bei der Arbeit zu größtem Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Ich bin geboren am 16. August 1904 zu Grünberg in Schlesien als Sohn des Gewerberates Hugo Jahr und seiner Ehefrau Helene geb. Erler. Ich bin evangelischer Konfession.

Bis 1921 habe ich das Realgymnasium in Neiße und weiter bis 1923 das Luisenstädtische Realgymnasium in Berlin besucht, wo ich die Reifeprüfung abgelegt habe. Von 1923 bis 1924 war ich als Ingenieurlehrling in der Maschinenfabrik Ludw. Loewe & Co. in Berlin tätig; gleichzeitig und bis Herbst 1925 studierte ich an der Technischen Hochschule zu Charlottenburg Maschinenbau.

Anschließend studierte ich an der Universität zu Berlin Medizin, wo ich die Vorprüfung und während des Winters 1930/31 die Staatsprüfung abgelegt habe. Nach Beendigung des praktischen Jahres am 1. Juni 1932 erhielt ich die Approbation als Arzt.

